(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第3665091号

(P3665091)

(45)発行日　平成17年6月29日(2005.6.29)　(24)登録日　平成17年4月8日(2005.4.8)

(51)Int.Cl.[7]	F I		
C07J 75/00	C07J	75/00	
B01J 31/02	B01J	31/02	103X
B01J 31/04	B01J	31/04	X
C07J 7/00	C07J	7/00	
// C07B 61/00	C07B	61/00	300

請求項の数 3　(全 8 頁)

(21)出願番号　特願平6-208542
(22)出願日　平成6年9月1日(1994.9.1)
(65)公開番号　特開平8-73493
(43)公開日　平成8年3月19日(1996.3.19)
審査請求日　平成12年12月27日(2000.12.27)

(73)特許権者　000001085
株式会社クラレ
岡山県倉敷市酒津１６２１番地
(72)発明者　鍛冶屋敷　強
岡山県倉敷市酒津２０４５番地の１　株式会社クラレ内
(72)発明者　金平　浩一
岡山県倉敷市酒津２０４５番地の１　株式会社クラレ内
(72)発明者　仲澤　信
岡山県倉敷市酒津２０４５番地の１　株式会社クラレ内
(72)発明者　原田　美穂
岡山県倉敷市酒津２０４５番地の１　株式会社クラレ内

最終頁に続く

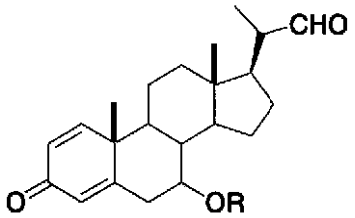
(54)【発明の名称】１７α－ヒドロキシプレグナ－１，４，６－トリエン－３，２０－ジオンの製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

下記の一般式（Ｉ）

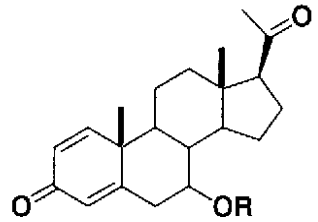
【化１】



(I)

（式中、Ｒは水素原子または水酸基の保護基を表す。）で示される化合物を、銅触媒の存在下に分子状酸素により酸化して下記の一般式（ＩＩ）

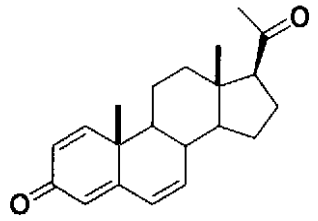
【化２】



（II）

（式中、Ｒは前記定義のとおりである。）で示される７－置換－プレグナー１，４－ジエン－３，２０－ジオンを得、該７－置換－プレグナー１，４－ジエン－３，２０－ジオンを酸触媒の存在下に脱水反応に付すことにより下記の式（ＩＩＩ）

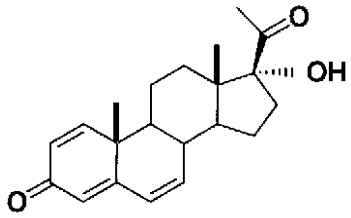
【化３】



（III）

で示されるプレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオンを得、該プレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオンを塩基および還元剤の存在下に分子状酸素により酸化することを特徴とする下記の式（ＩＶ）

【化４】



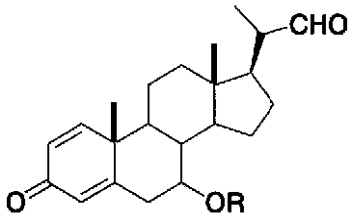
（IV）

で示される１７α－ヒドロキシプレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオンの製造方法。

【請求項２】

下記の一般式（Ｉ）

【化５】

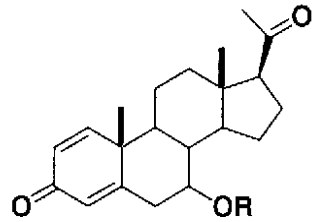


（I）

（式中、Ｒは水素原子または水酸基の保護基を表す。）

で示される化合物を銅触媒の存在下に分子状酸素により酸化する下記の一般式（ＩＩ）

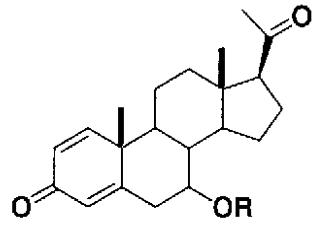
【化６】



（II）

（式中、Ｒは前記定義のとおりである。）
で示される７－置換－プレグナー１，４－ジエン－３，２０－ジオンの製造方法。

【請求項３】
下記の一般式（ＩＩ）
【化７】



（II）

（式中、Ｒは水素原子または水酸基の保護基を表す。）
で示される７－置換－プレグナー１，４－ジエン－３，２０－ジオン。

【発明の詳細な説明】
【０００１】
【産業上の利用分野】
本発明は、１７α－ヒドロキシプレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオンの製造方法およびその中間体に関する。本発明により製造される１７α－ヒドロキシプレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオンは、抗男性ホルモン剤として有用な酢酸ゲストロキサンの合成中間体として有用である。
【０００２】
【従来の技術】
強い抗男性ホルモン剤として有用な化合物である酢酸ゲストロキサンは、１７α－アセトキシプレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオンから容易に製造されることが知られている（特開昭６１－２０４１９８号公報参照）。従来、１７α－アセトキシプレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオンの製造方法としては、ドイツ特許出願公開明細書第１，１１９，２２６号に記載された１７α－アセトキシプレグナー－４－エン－３－オンを原料とする方法が知られている。
【０００３】
【発明が解決しようとする課題】
上記の文献には、生成物である１７α－アセトキシプレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオンの収率は記載されていないが、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー（Journal of American Chemical Society）、72巻、4534頁（1950年）に記載されている類似の反応例から推測すれば、その収率は低い。
【０００４】
しかして、本発明の１つの目的は、酢酸ゲストロキサンの合成中間体として有用な１７α－アセトキシプレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオンへ容易に変換可能な１７α－ヒドロキシプレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオンを、短工程で収率よく得る方法を提供することにある。本発明の他の目的は、１７α－ヒドロキシプレグ

ナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオンを与える新規な合成中間体である７－置換－プレグナー１，４－ジエン－３，２０－ジオンを提供することにある。

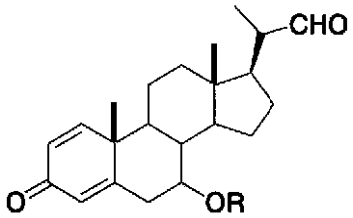
【０００５】

【課題を解決するための手段】

本発明によれば、上記の目的は、下記の一般式（Ｉ）

【０００６】

【化８】



（Ⅰ）

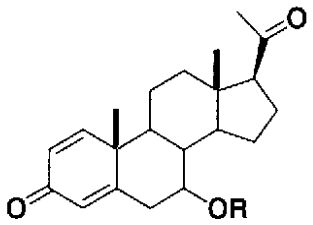
【０００７】

（式中、Ｒは水素原子または水酸基の保護基を表す。）

で示される化合物［以下、化合物（Ｉ）と略記する。］を、銅触媒の存在下に分子状酸素により酸化して下記の一般式（ＩＩ）

【０００８】

【化９】



（Ⅱ）

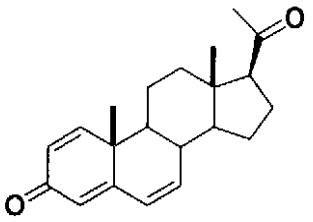
【０００９】

（式中、Ｒは前記定義のとおりである。）

で示される７－置換－プレグナー１，４－ジエン－３，２０－ジオン［以下、７－置換－プレグナー１，４－ジエン－３，２０－ジオン（ＩＩ）と略記する。］を得、該７－置換－プレグナー１，４－ジエン－３，２０－ジオン（ＩＩ）を酸触媒の存在下に脱水反応に付すことにより下記の式（ＩＩＩ）

【００１０】

【化１０】



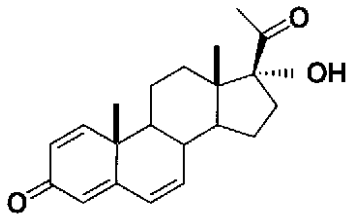
（Ⅲ）

【００１１】

で示されるプレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオン（ＩＩＩ）を得、該プレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオン（ＩＩＩ）を塩基および還元剤の存在下に分子状酸素により酸化することを特徴とする下記の式（ＩＶ）

【００１２】

【化１１】



(IV)

【００１３】
で示される１７α－ヒドロキシプレグナ－１，４，６－トリエン－３，２０－ジオン（ＩＶ）の製造方法および７－置換－プレグナ－１，４－ジエン－３，２０－ジオン（ＩＩ）を提供することにより達成される。

【００１４】
前記一般式（Ｉ）および７－置換－プレグナ－１，４－ジエン－３，２０－ジオン（ＩＩ）において、Ｒが示す水酸基の保護基としては、水酸基の保護の役割を果たす基であれば特に制限されないが、例えば、メチル基、第三級ブチル基、トリフェニルメチル基などの置換基を有していてもよいアルキル基；ベンジル基などのアラルキル基；アリル基などのアルケニル基；メトキシメチル基、１－エトキシエチル基、メトキシエトキシメチル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基などの置換基を有していてもよいアルコキシメチル基；ベンジルオキシメチル基などのアラルキルオキシメチル基；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基、トリフェニルシリル基などの三置換シリル基などを挙げることができる。

【００１５】
本発明の製造方法の各工程を詳細に説明する。化合物（Ｉ）から７－置換－プレグナ－１，４－ジエン－３，２０－ジオン（ＩＩ）を得る工程において、反応系に存在させる銅触媒としては、酢酸銅（ＩＩ）、硫酸銅（ＩＩ）などが使用される。銅触媒の使用量は化合物（Ｉ）に対して１モル％から７モル％の範囲が好ましく、３モル％から５モル％の範囲がより好ましい。この反応は、２，２'－ジピリジルおよび塩基の存在下に行うことが良好な結果を与える。２，２'－ジピリジルの使用量は、化合物（Ｉ）に対して１モル％から１０モル％の範囲が好ましく、３モル％から５モル％の範囲がより好ましい。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エンなどが用いられる。塩基の使用量は、化合物（Ｉ）に対して０．２当量から１．５当量の範囲が好ましく、０．４当量から０．７当量の範囲がより好ましい。反応は、反応液中に空気、好ましくは酸素を吹き込むことによって行われる。反応は、０℃から３０℃の範囲の温度で行うのが好ましい。

【００１６】
７－置換－プレグナ－１，４－ジエン－３，２０－ジオン（ＩＩ）からプレグナ－１，４，６－トリエン－３，２０－ジオン（ＩＩＩ）を得る工程において、反応系に存在させる酸触媒としては、硫酸、ｐ－トルエンスルホン酸、リン酸などを使用することができる。酸触媒の使用量は、７－置換－プレグナ－１，４－ジエン－３，２０－ジオン（ＩＩ）に対して０．１当量から１当量の範囲が好ましく、０．３当量から０．５当量の範囲がより好ましい。かかる反応は、ベンゼンまたはトルエンを反応溶媒として用い、加熱環流下に行うのが良好な結果を与える。

【００１７】
プレグナ－１，４，６－トリエン－３，２０－ジオン（ＩＩＩ）から１７α－ヒドロキシプレグナ－１，４，６－トリエン－３，２０－ジオン（ＩＶ）を得る工程において、反

応系に存在させる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属の水酸化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムｔ－ブトキシドなどのアルコキシドなどが用いられる。塩基の使用量はプレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオン（ＩＩＩ）に対して１当量から５当量の範囲が好ましく、２当量から４当量の範囲がより好ましい。

【００１８】

また、還元剤としては、ジメチルスルフィド、ジエチルスルフィドなどのジアルキルスルフィド；テトラヒドロチオフェン；亜リン酸トリメチル、亜リン酸トリエチルなどの亜リン酸トリアルキル；亜リン酸トリフェニル；またはトリフェニルホスフィンなどの過酸化物を還元する能力のある化合物が使用される。還元剤の使用量はプレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオン（ＩＩＩ）に対して１当量から１０当量の範囲が好ましく、２当量から５当量の範囲がより好ましい。

【００１９】

かかる反応は、反応溶液中に空気、好ましくは酸素を吹き込むことにより行われる。反応は－１５℃から－２５℃の範囲の温度で行うのが好ましい。

【００２０】

このようにして得られた１７α－ヒドロキシプレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオン（ＩＶ）の反応混合物からの単離・精製は、通常の有機化合物の単離・精製において用いられるのと同様の方法で行われる。例えば、反応混合物を水、塩化アンモニウム水溶液または重曹水溶液に注ぎ、ジエチルエーテル、塩化メチレン、酢酸エチル等の有機溶媒で抽出し、該抽出液を水、食塩水で洗浄したのち、乾燥、濃縮して粗生成物を得、該粗生成物を必要に応じて再結晶、クロマトグラフィー等により精製することにより行われる。

【００２１】

本発明により得られる１７α－ヒドロキシプレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオン（ＩＶ）は、特開昭５４－１０９９５９号公報に記載の方法により１７α－アセトキシプレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオンに容易に変換することができる。さらに、１７α－アセトキシプレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオンは、特開昭６１－２０４１９８号公報に記載の方法により、酢酸ゲストロキサンに導くことができる。

【００２２】

また、本発明の出発物質である化合物（Ｉ）は、国際特許出願公開第８８/０７５４５号明細書記載の方法に従って製造することができる。

【００２３】

【実施例】

以下、実施例により本発明を更に詳しく説明する。なお、本発明はこれらの実施例によって制限されるものではない。

【００２４】

実施例１

７α－ヒドロキシプレグナー１，４－ジエン－３，２０－ジオンの合成

室温下、７α－ヒドロキシプレグナー２０－ホルミル－１，４－ジエン－３－オン（１０ｇ、２９．２ｍｍｏｌ）のN,N-ジメチルホルムアミド（２００ｍｌ）溶液に酢酸第一銅一水和物（１７０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、２，２'－ジピリジル（１４０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）および１，８－ジアザビシクロ[５．４．０]ウンデカ－７－エン（２．０ｍｌ、１４．６ｍｍｏｌ）を加え、室温下、空気を吹き込みながら２０時間撹拌した。反応溶液を減圧下に濃縮した後に、酢酸エチル（３００ｍｌ）により希釈し、水（２００ｍｌ）により洗浄した。得られた水層を酢酸エチル（１００ｍｌ）により２度抽出し、有機層を先に得られた有機層に加えた。有機層は水（２００ｍｌ）で２度洗浄し、次いで飽和食塩水（２００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した後に、減圧下に溶媒を溜去した。得られた残査を塩化メチレン（４０ｍｌ）に溶解して得られた溶液に、ヘ

キサン（８０ｍｌ）を加え、生成した沈澱を濾過することにより、下記の物性値を示す７α－ヒドロキシプレグナー１，４－ジエン－３，２０－ジオン７．９５ｇ（収率８３％）を得た。

^{13}Ｃ－ＮＭＲ（６７．５ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）

209.2 、185.6 、164.5 、155.4 、127.6 、127.2 、69.4、63.2、50.4、44.1、43.9、43.4、41.0、39.7、38.0、31.4、23.9、22.8、22.4、18.3、13.2

【００２５】

実施例２

プレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオンの合成

窒素雰囲気下、７α－ヒドロキシプレグナー１，４－ジエン－３，２０－ジオン（６．２８ｇ、１９．１ｍｍｏｌ）をトルエン（５０ｍｌ）およびN,N-ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）の混合溶媒に溶解して得られた溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸（１．１ｇ、５．７４ｍｍｏｌ）を加え、還流下脱水装置を用いて２０時間反応させた。反応溶液を、酢酸エチル（５０ｍｌ）により希釈し、続いて、水（１００ｍｌ）により洗浄した。得られた水層を酢酸エチル（１００ｍｌ）で２度抽出し、有機層を先に得られた有機層に加えた。有機層は１規定水酸化ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）で３度洗浄し、飽和食塩水（５０ｍｌ）で洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、減圧下に溶媒を溜去することにより、下記の物性値を示すプレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオン５．４ｇ（収率９１％）を得た。

^{13}Ｃ－ＮＭＲ（６７．５ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）

208.9 、186.3 、162.2 、152.7 、137.8 、128.3 、127.9 、124.0 、63.1、53.8、48.2、44.3、41.1、38.5、38.1、31.5、23.9、22.9、21.8、20.7

【００２６】

実施例３

１７α－ヒドロキシプレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオンの合成

窒素雰囲気下、粗プレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオン（５．６ｇ、１８．１ｍｍｏｌ）のN,N-ジメチルホルムアミド（２２５ｍｌ）溶液に亜リン酸トリエチル（８．４ｍｌ）および水酸化ナトリウム（２．２４ｇ）のメタノール（１１．２ｍｌ）溶液を－２０℃で加え、酸素を吹き込みながら－２０℃で６時間撹拌した。反応溶液に－２０℃で窒素を３０分間吹き込んだ後に、水（５００ｍｌ）に注ぎ込み、塩化メチレン（１５０ｍｌ）で３度抽出した。得られた有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（２００ｍｌ）で２回、１規定水酸化ナトリウム水溶液（２００ｍｌ）で２回、水（２００ｍｌ）で２回、次いで飽和食塩水（２００ｍｌ）で１回洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、減圧下に溶媒を溜去した。得られた残査を塩化メチレン（２０ｍｌ）加熱下に溶解して得られた溶液に、ヘキサン（１００ｍｌ）を加え、生成した沈澱を濾過することにより下記の物性値を示す１７α－ヒドロキシプレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオン３．８５ｇ（収率６５％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（２７０ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）

7.06(1H, d, J = 10.37Hz)、6.24-6.32(2H, m)、6.03(1H, bd, J = 11.59Hz)、6.01(1H, bs)、2.74(1H, m) 、2.28(3H, s) 、1.20(3H, s) 、0.90(3H, s) 、1.2-2.15(10H, m)

【００２７】

【発明の効果】

抗男性ホルモン剤として有用な酢酸ゲストロキサンの合成中間体として有用な１７α－ヒドロキシプレグナー１，４，６－トリエン－３，２０－ジオンを、短工程で収率よく製造することができる。

フロントページの続き

審査官　荒木　英則

(56)参考文献　国際公開第８８／０７５４５（WO，Ａ１）
英国特許第８５４３４３（GB，B）
特開昭６０－１５５１９２（ＪＰ，Ａ）
BETANCOR, C., et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., pp.947-948 (1998)
MILLER, S.L., et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., pp.157-159 (1991)

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
C07J 1/00-75/00
B01J 31/00-31/04
C07B 61/00
CA(STN)
REGISTRY(STN)
CASREACT(STN)